

特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

（法第 12 条、法施行規則第 56 条）
〔PCT 36 条及び PCT 規則 70〕

REC'D 02 MAR 2006

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 PF-040002-W0	今後の手続きについては、様式 PCT/IPEA/416 を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP2004/002750	国際出願日 (日.月.年) 04.03.2004	優先日 (日.月.年)
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. A61K31/409 (2006.01), A61K45/06 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), (補充欄へ続く)		
出願人 (氏名又は名称) 湯浅 真		

- この報告書は、PCT 35 条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第 57 条 (PCT 36 条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
- この報告には次の附属物件も添付されている。
 - ☒ 附属書類は全部で 5 ページである。
 - ☒ 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT 規則 70.16 及び実施細則第 607 号参照)
 - ☐ 第 I 欄 4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
 - ☐ 電子媒体は全部で (電子媒体の種類、数を示す)。
配列表に関する補充欄に示すように、電子形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。
(実施細則第 802 号参照)

4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- ☒ 第 I 欄 国際予備審査報告の基礎
- ☐ 第 II 欄 優先権
- ☒ 第 III 欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- ☐ 第 IV 欄 発明の単一性の欠如
- ☒ 第 V 欄 PCT 35 条(2) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- ☐ 第 VI 欄 ある種の引用文献
- ☐ 第 VII 欄 国際出願の不備
- ☐ 第 VIII 欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 28.12.2005	国際予備審査報告を作成した日 06.02.2006	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 岩下 直人	4C 9841
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

様式 PCT/IPEA/409 (表紙) (2005 年 4 月)

第 I 欄 報告の基礎

1. 言語に関し、この予備審査報告は以下のものを基礎とした。

- ☒ 出願時の言語による国際出願
- ☐ 出願時の言語から次の目的のための言語である _____ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文
- ☐ 国際調査 (PCT規則12.3(a)及び23.1(b))
- ☐ 国際公開 (PCT規則12.4(a))
- ☐ 国際予備審査 (PCT規則55.2(a)又は55.3(a))

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条 (PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書

第 1, 3-28 _____ ページ、出願時に提出されたもの

第 2 _____ ページ*, 28.12.2005 付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ*, _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 請求の範囲

第 7-9, 12, 14-16, 18 _____ 項、出願時に提出されたもの

第 _____ 項*, PCT19条の規定に基づき補正されたもの

第 1, 3-6, 10, 13, 17, 19 _____ 項*, 28.12.2005 付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ 項*, _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 図面

第 1 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ/図*, _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ/図*, _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☒ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ

☒ 請求の範囲 第 2, 11 _____ 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表 (具体的に記載すること) _____

☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ

☐ 請求の範囲 第 _____ 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表 (具体的に記載すること) _____

☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 17-19

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 17-19 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 17-19 は手術または治療による人体の処置方法を包含するものであるので、この国際予備審査機関が予備審査することを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☒ 請求の範囲 17-19 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ 入手可能な配列表が存在せず、有意義な見解を示すことができなかった。
出願人は所定の期間内に、

- ☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす紙形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。
- ☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす電子形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。
- ☐ PCT規則13の3.1(a)又は(b)及び13の3.2に基づく命令に応じた、要求された配列表の遅延提出手数料を支払わなかった。

☐ 入手可能な配列表に関連するテーブルが存在しないため、有意義な見解を示すことができなかった。すなわち、出願人が、所定の期間内に、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たす電子形式のテーブルを提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法でテーブルを入手することができなかった。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが電子形式のみで提出された場合において、当該テーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、
それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲 1, 3-10, 12-16	有
	請求の範囲 _____	無
進歩性 (IS)	請求の範囲 1, 3-10, 12-16	有
	請求の範囲 _____	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲 1, 3-10, 12-16	有
	請求の範囲 _____	無

2. 文献及び説明 (PCT規則 70.7)

国際調査報告において以下の文献が示された。

- 文献1. J P 2 0 0 0 - 2 4 7 9 7 8 A (東洋インキ製造株式会社)
文献2. J P 5 - 2 2 9 9 4 8 A (東洋醸造株式会社)
文献3. E P 3 5 0 9 4 8 A 2 (Toyo Hakka Kogyo Co., Ltd.)
文献4. W O 9 1 / 0 4 6 6 7 A 1 (Rockefeller University)
文献5. W O 9 8 / 3 2 4 6 3 A 2 (Pharmacia & Upjohn Company)
文献6. W O 9 9 / 0 2 5 3 9 A 1 (Geange Limited, Ire.)
文献7. W O 9 5 / 2 3 5 9 7 A 1 (Trans-Onycha Ltd.)
文献8. U S 5 8 8 2 6 7 4 A (LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH)
文献9. U S 4 8 3 0 8 5 7 A (Oreal S.A.)
文献10. G B 2 1 8 9 4 5 7 A 1 (Oreal S.A.)

文献1 - 文献10には、本国際出願請求の範囲 1, 3-10, 12-16 に記載の発明が記載も示唆もされていない。

本国際出願請求の範囲 1, 3-10, 12-16 に記載の発明は新規性および進歩性を有する。
本国際出願請求の範囲 1, 3-10, 12-16 に記載の発明は産業上の利用可能性を有する。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 欄の続き

国際特許分類 (IPC) の続き

A61P9/10 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), A61P29/00 (2006.01),
A61P35/00 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)

本発明はこれらの点に鑑みてなされたものであり、金属ポルフィリン錯体を安全に生体内に投与することができ、しかも金属ポルフィリン錯体の有するSOD活性を発揮させることのできる手段を提供することをその課題とするものである。

また、現在臨床的に用いられておりながら、副作用が大きな問題となっているシスプラチンやマイトマイシンC等の抗癌剤に代わる、癌細胞にのみ選択的に効果を示す抗癌剤や、活性酸素種が関連するといわれる、炎症疾患、神経疾患、動脈硬化、糖尿病等の癌以外の疾患を治療する抗酸化剤の提供もその課題とする。

発明の開示

本発明者らは、癌細胞内に存在している $O_2^{\cdot -}$ をターゲットとし、金属ポルフィリン錯体のSOD活性作用を利用してこの濃度を低下させる手段について、種々検討した結果、金属ポルフィリン錯体をニオソームに包埋せしめることにより、優れたSOD活性を有したまま安全に体内に投与可能であり、しかも血液中滞留も可能であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、アニオン性界面活性剤とイオンコンプレックスを形成している状態で存在するカチオン化金属ポルフィリン錯体とニオソーム形成物質とを含有する金属ポルフィリン錯体包埋ニオソームを提供するものである。

更に本発明は、カチオン化金属ポルフィリン錯体とアニオン系界面活性剤を反応させてイオンコンプレックスを形成させ、次いで、このイオンコンプレックスとニオソーム形成物質を混合し、更にこの混合物を媒質中で超音波処理することを特徴とする金属ポルフィリン錯体包埋ニオソームの製造法である。

また更に本発明は、上記金属ポルフィリン錯体包埋ニオソーム有効成分として含有する医薬である。

請 求 の 範 囲

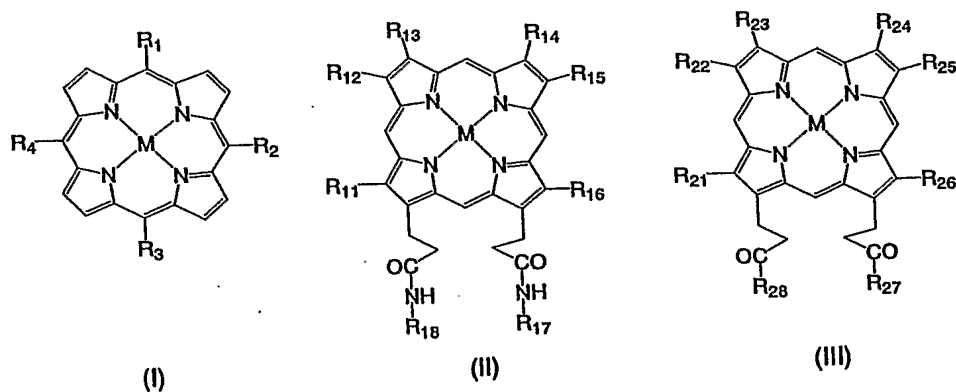
1. (補正後) アニオン性界面活性剤とイオンコンプレックスを形成している状態で存在するカチオン化金属ポルフィリン錯体とニオソーム形成物質とを含有する金属ポルフィリン錯体包埋ニオソーム。

2. (削除)

3. (補正後) ニオソーム形成物質が、ノニオン性界面活性剤またはこれとコレステロール類もしくはトリアシルグリセロールの混合物である請求項第1項記載の金属ポルフィリン錯体包埋ニオソーム。

4. (補正後) 粒径100nm以下の小胞体である請求項第1項または第3項記載の金属ポルフィリン錯体包埋ニオソーム。

5. (補正後) 前記カチオン化金属ポルフィリン錯体が、次式(I)、(II)または(III)



(式中、 R_1 ないし R_4 の少なくとも一つは、N-低級アルキルピリジル基、低級アルキルアンモニオフェニル基、N-低級アルキルイミダゾリル基から選ばれる基を、

R_{11} ないし R_{16} および R_{21} ないし R_{26} は、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 R_{17} および R_{18} N-低級アルキルピリジル基、低級アルキルアンモニオフェニル基、N-低級アルキルイミダゾリル基から選ばれる基を、 R_{27} ないし R_{28} はN-アルキルアンモニオ基を示す)

で表されるものである請求項第1項、第3項または第4項の何れかの項記載の金属ポルフィリン錯体包埋ニオソーム。

6. (補正後) 前記カチオン化金属ポルフィリン錯体が、金属 [5, 10, 15, 20-テトラキス(2-メチルピリジル)ポルフィリン] (MT2MPyP)、金属 [5, 10, 15, 20-テトラキス(4-メチルピリジル)ポルフィリン] (MT4MPyP) または金属 [[1, 3, 5, 8-テトラメチル-2, 4-ジビニル-6, 7-ジ(4-メチルピリジルアミドエチル)]ポルフィリン] (MPPIX-DMPyAm) の1種または2種以上であり、当該錯体の金属部分(M)が、鉄(Fe)、マンガン(Mn)、コバルト(Co)、銅(Cu)、モリブデン(Mo)、クロム(Cr)またはイリジウム(Ir)であることを特徴とする請求項第1項、第3項ないし第5項の何れかの項記載の金属ポルフィリン錯体包埋ニオソーム。

7. ノニオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレンポリオキシプロピレンコポリマーの1種または2種以上である請求項第3項記載の金属ポルフィリン錯体包埋ニオソーム。

8. ノニオン性界面活性剤が、Tween-61、Tween-80、Span 80若しくはプルロニックF-88の1種または2種以上である請求項第3項記載の金属ポルフィリン錯体包埋ニオソーム。

9. コレステロール類が、コレステロール、 α -コレスタノール、 β -コレスタノール、コレスタン、デスモステロール(5, 24-コレスタジエン-3 β -オ-

ル)、コール酸ナトリウムまたはコレカルシフェロールである請求項第3項記載の金属ポルフィリン錯体包埋ニオソーム。

10. (補正後) カチオン化金属ポルフィリン錯体とイオンコンプレックスを形成しているアニオン系界面活性剤が、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ドデシル硫酸、テトラデシル硫酸、ヘキサデシル硫酸若しくはオクタデシル硫酸またはそれらの塩である請求項第1項記載の金属ポルフィリン錯体包埋ニオソーム。

11. (削除)

12. カチオン化金属ポルフィリン錯体とアニオン系界面活性剤を反応させてイオンコンプレックスを形成させ、次いで、このイオンコンプレックスとニオソーム形成物質を混合し、更にこの混合物を媒質中で超音波処理することを特徴とする金属ポルフィリン錯体包埋ニオソームの製造法。

13. (補正後) 請求項第1項、第3項ないし第9項の何れかの項に記載の金属ポルフィリン錯体包埋ニオソームを有効成分として含有する医薬。

14. 抗癌剤である請求項第13項記載の医薬。

15. 抗酸化剤である請求項第14項記載の医薬。

16. 炎症疾患、神経疾患、動脈硬化または糖尿病の治療用薬剤である請求項第13項記載の医薬。

17. (補正後) 請求項第1項、第3項ないし第9項の何れかの項に記載の金属ポルフィリン錯体包埋ニオソームを癌患者に投与することを特徴とする癌の治療方

法。

18. 直接投与、静脈内投与または皮下投与である請求項第17項記載の治療方法。

19. (補正後) 請求項第1項、第3項ないし第9項の何れかの項に記載の金属ポルフィリン錯体包埋ニオソームを、炎症疾患、神経疾患、動脈硬化または糖尿病患者に投与することを特徴とするこれら疾患の治療方法。